



Características clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con infección por Epstein-Barr

Clinical and laboratory characteristics in pediatric patients with Epstein-Barr infection

Características clínicas e laboratoriais em pacientes pediátricos com infecção por Epstein-Barr

Katherine Lorena Coello Baquerizo ^I
kathlore.c@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-5208-6723>

Nereida Josefina Valero Cedeño ^{II}
nereida.valero@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>

Correspondencia: kathlore.c@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de febrero de 2023 * **Aceptado:** 12 de marzo de 2023 * **Publicado:** 21 de abril de 2023

- I. Estudiante de Maestría Ciencias en Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Docente de Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Postgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

El virus de Epstein Barr posee dos ciclos de infección, lítica y latente, en linfocitos B, el segundo está asociado a procesos neoplásicos. Se han descrito polimorfismos en los genes BZLF1, BKRF1 (EBNA1) y BNLF1 (LMP1), algunos asociados a linfomas EBV+, a los compartimentos del hospedador o al origen geográfico del virus. Se investigó con el objetivo de evaluar las características clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con infección por Epstein-Barr, el cual tiene un diseño documental de tipo descriptivo y alcance explicativo. Para la búsqueda de información se emplearon las bases de datos PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Elsevier y Google Scholar. El estudio incluyó artículos de alta calidad. Los términos empleados para la búsqueda fueron: pacientes pediátricos, virus de Epstein-Bar, mononucleosis infecciosa, entre otras. Se determinó que los síntomas más comunes en pacientes pediátricos con infección por virus Epstein-Barr son: Fiebre, fatiga, inflamación a la garganta e inflamación de los ganglios linfáticos, y entre los poco comunes están la inflamación del hígado y hepatitis. Se identificó que los estudios más utilizados a nivel de serología para la detección de la infección por Virus Epstein-Barr son la Inmunofluorescencia (IFI) y el test ELISA, así mismo identificamos que, tanto la Hemaglutinación, aglutinación con látex junto con pruebas de detección inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas son empleadas para facilitar la detección del Virus Epstein-Barr. Y se analizó la presencia de varias enfermedades neoplásicas asociadas a la infección por Virus Epstein-Barr tales como: Síndrome de lisis tumoral secundario, linfoma de Hodgkin y síndrome hemo fagocítico secundario.

Palabras Clave: virus de Epstein Barr; mononucleosis infecciosa; pacientes pediátricos; monitorización inmunológica; diagnóstico.

Abstract

Epstein Barr virus has two infection cycles, lytic and latent, in B lymphocytes, the second is associated with neoplastic processes. Polymorphisms have been described in the BZLF1, BKRF1 (EBNA1) and BNLF1 (LMP1) genes, some associated with EBV+ lymphomas, the host compartments or the geographical origin of the virus. It was investigated with the objective of evaluating the clinical and laboratory characteristics in pediatric patients with Epstein-Barr infection, which has a documentary design of a descriptive type and explanatory scope. For the information search, the PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Elsevier and Google Scholar

databases were used. The study included high-quality articles. The terms used for the search were: pediatric patients, Epstein-Bar virus, infectious mononucleosis, among others. It was determined that the most common symptoms in pediatric patients with Epstein-Barr virus infection are: fever, fatigue, throat inflammation and lymph node inflammation, and among the rare ones are inflammation of the liver and hepatitis. It was identified that the most used studies at the serology level for the detection of Epstein-Barr Virus infection are Immunofluorescence (IFA) and the ELISA test, likewise we identified that both Hemagglutination, latex agglutination together with detection tests Immunoenzymatic and immunochromatographic tests are used to facilitate the detection of the Epstein-Barr Virus. And the presence of several neoplastic diseases associated with Epstein-Barr Virus infection such as: Secondary tumor lysis syndrome, Hodgkin lymphoma and secondary hemophagocytic syndrome was analyzed.

Keywords: Epstein-Barr virus; infectious mononucleosis; pediatric patients; immunological monitoring; diagnosis.

Resumo

O vírus Epstein Barr possui dois ciclos de infecção, lítico e latente, em linfócitos B, o segundo está associado a processos neoplásicos. Polimorfismos têm sido descritos nos genes BZLF1, BKRF1 (EBNA1) e BNLF1 (LMP1), alguns associados a linfomas EBV+, compartimentos do hospedeiro ou origem geográfica do vírus. Foi investigado com o objetivo de avaliar as características clínicas e laboratoriais em pacientes pediátricos com infecção de Epstein-Barr, que tem um desenho documental de tipo descritivo e escopo explicativo. Para a busca das informações, foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Elsevier e Google Acadêmico. O estudo incluiu artigos de alta qualidade. Os termos utilizados para a busca foram: pacientes pediátricos, vírus Epstein-Bar, mononucleose infecciosa, entre outros. Foi determinado que os sintomas mais comuns em pacientes pediátricos com infecção pelo vírus Epstein-Barr são: febre, fadiga, inflamação da garganta e inflamação dos gânglios linfáticos, e entre os raros estão inflamação do fígado e hepatite. Identificou-se que os estudos mais utilizados a nível serológico para a detecção da infecção pelo Vírus Epstein-Barr são a Imunofluorescência (IFA) e o teste ELISA, da mesma forma identificamos que tanto a Hemaglutinação, a aglutinação do látex juntamente com os testes de detecção Testes imunoenzimáticos e imunocromatográficos são usados para facilitar a detecção do vírus Epstein-Barr. E foi analisada a presença de várias doenças

neoplásicas associadas à infecção pelo vírus Epstein-Barr, tais como: Síndrome de lise tumoral secundária, linfoma de Hodgkin e síndrome hemofagocítica secundária.

Palavras-chave: Vírus de Epstein Barr; mononucleose infecciosa; pacientes pediátricos; monitoramento imunológico; diagnóstico

Introducción

La primoinfección por el virus Epstein-Barr (VEB) suele producir un síndrome mononucleósico que incluye fiebre, astenia, adenopatías, faringoamigdalitis exudativa, hepatoesplenomegalia y exantema tras la administración de penicilina, sin embargo, en ocasiones puede presentarse de forma oligosintomática o con síntomas atípicos, siendo en estos casos más difícil su diagnóstico. En los pacientes de menor edad este tipo de infección suele ser asintomática y es en los adolescentes donde la primoinfección cursa con el síndrome mononucleósico completo. Existen más de 100 agentes infecciosos pertenecientes a la familia Herpesviridae, que se dividen en tres subfamilias: Alfa-, Beta- y gamma-herpesviridae, esta última incluye el herpesvirus humano tipo 4 o virus de Epstein-Barr (VEB) que tiene un acentuado tropismo por linfocitos B, aunque también puede infectar células T, NK y epiteliales. Según la estadística mundial, en países en vías de desarrollo 90 % de los niños se infectan con VEB desde edades tempranas (menos de 3 a 16 años); mientras que, en países desarrollados, la infección primaria se presenta en más del 50 % de los casos a edades más tardías (adolescencia y adultez). En Colombia, y concretamente en el departamento del Cauca, no existen cifras sobre la epidemiología del VEB, lo que refleja un vacío de conocimiento en este asunto de salud pública y la importancia de abordar este problema en nuestra región (1).

La edad a la que ocurre la primoinfección por el VEB varía según factores culturales y socioeconómicos. En países en vías de desarrollo y zonas rurales la mayoría de los niños han adquirido la infección por VEB entre los 3 y los 6 años de edad. En cambio, en zonas urbanas y en países desarrollados la primoinfección ocurre en edades más tardías y es más frecuente que produzca más síntomas o un síndrome mononucleósico.

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa se basa en las manifestaciones clínicas, apoyadas en los hallazgos analíticos típicos (leucocitosis con linfomonocitosis, linfocitos atípicos y aumento de enzimas hepáticas). La presencia de anticuerpos heterófilos es muy específica pero poco sensible y su producción aumenta con la edad. Las formas oligosintomática de la primoinfección por VEB se suelen confirmar con métodos serológicos. La serología específica de anticuerpos virales IgG e

IgM frente a los complejos antigénicos de la cápside viral (VCA), el antígeno precoz y el antígeno nuclear del VEB son la prueba de elección para determinar la infección aguda en un huésped inmunocompetente y monitorizar la progresión de la infección a lo largo del tiempo (2).

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular, como la detección de ADN por reacción en cadena de la polimerasa, podrían ayudarnos en la interpretación de algunos perfiles serológicos dudosos, aunque aún se conocen pocos datos, especialmente en individuos sanos y en población infantil, y harán falta más estudios para estandarizar los niveles de carga viral. No se utilizan en el diagnóstico de mononucleosis en pacientes inmunocompetente. La seroprevalencia y las edades a las que se produce la primoinfección por el VEB en la población española han sido poco estudiadas. Uno de los estudios realizados en España por Pariente y col., demostró un pico entre los 2 y los 4 años y otro entre los 14 y los 18 años. La mayoría de los estudios publicados incluyen pacientes con síntomas de mononucleosis infecciosa y hospitalizados, por lo que se conocen pocos datos sobre otras formas clínicas de primoinfección en niños sin diagnóstico previo de enfermedades inmunes (3).

El VEB es un patógeno que se encuentra en la saliva de las personas infectadas y que puede ser transmisible por medio de gotas o contacto directo con utensilios contaminados. La infección por VEB puede cursar asintomática, en la mayoría de los casos de la población infantil durante la primera década de la vida. Sin embargo, cuando los pacientes presentan síntomas pueden desarrollar un cuadro clínico. La recopilación de información durante la elaboración del expediente clínico es fundamental, y se debe concientizar a los padres que los datos proporcionados son importantes para una consulta segura que considere el estado físico general del paciente y se le puedan brindar tratamientos alternativos que se adecuen a la situación (4).

Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos ha sido infectado por el virus y ha desarrollado anticuerpos contra él. En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (países pobres), el virus tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la IM (infectious mononucleosis) es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente. La infección primaria por el Virus del Epstein Barr es usualmente asintomática, pero se ve asociada a mononucleosis infecciosa

en un tercio de los casos, cursando con complicaciones potencialmente fatales en al menos 1% de los pacientes (5).

Generalmente tiene un curso benigno; sin embargo, al menos el 1% de los pacientes puede presentar complicaciones como anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, ictericia, secuelas neurológicas, alteraciones asintomáticas del electrocardiograma, neumonía, entre otras. Algunas complicaciones son potencialmente fatales como obstrucción de vía aérea secundaria a inflamación orofaríngea y ruptura esplénica durante las 6 primeras semanas posterior a la infección. Además, el VEB puede asociarse al desarrollo de linfoma Hodkin, linfoma Burkitt, carcinoma nasofaríngeo síndrome hemofagocítico en aproximadamente 1 de cada 800.000 casos inmunodeficiencias primarias y adquiridas, entre otras. La presencia de síntomas, signos y evolución tan variada e inespecífica que se presentan en gran número de enfermedades infecciosas y no infecciosas prevalentes en la población pediátrica, en muchas ocasiones dificultan y retrasan el diagnóstico, sometiendo en ocasiones a pacientes a procedimientos innecesarios, incluyendo estancias hospitalarias prologadas, y pruebas de laboratorio innecesarias, de ahí la importancia de describir esta patología, para brindar al clínico herramientas que permitan una sospecha oportuna de acuerdo a datos propios de nuestra población (6).

Existen escasos trabajos que analicen las alteraciones de este tipo en función de la edad de los pacientes y de la presencia del VEB. De acuerdo a la revisión de la literatura, en Latinoamérica y en Colombia existen pocos estudios recientes en los cuales se describan las manifestaciones clínicas, paraclínicas y posibles complicaciones de esta enfermedad; así mismo, no se conocen las características epidemiológicas y demográficas locales de la misma. De acuerdo a la revisión de los investigadores, en nuestro medio no existen estudios que describan la edad de presentación más frecuente de la enfermedad, si bien, en países industrializados como USA la infección es más frecuente en la segunda década de la vida, donde se presentan característicamente los síntomas de mononucleosis infecciosa. González Saldaña, en un estudio realizado en México, describe una mayor incidencia en pacientes escolares con una edad promedio de presentación a los 5.2 años. En España se reportan máximos picos de incidencia a los 2 y a los 16 años y tampoco se evidencia diferencia significativa entre sexos a lo largo del estudio. Así mismo, la triada de fiebre, faringitis y adenopatías son síntomas y signos inespecíficos que se presentan en una gran variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas prevalentes en la población pediátrica, de tal forma que conocer las características clínicas de esta infección puede facilitar un diagnóstico oportuno y

manejo, así como a la identificación y tratamiento oportuno de las posibles complicaciones que se presenten en los niños. Es por esto que se plantea realizar una revisión bibliográfica del tema con el fin de describir cuáles son los síntomas comunes o característicos de la infección por VEB, así mismo detallar que cambios se produjeron en la biometría de los pacientes con infección por VEB y por último determinar la posible relación de los pacientes con infección por VEB con la generación de enfermedades neoplásicas (7)

Desde 1970 se han publicado investigaciones sobre la relación entre VEB y cáncer Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificarlo como agente carcinógeno de tipo I; la recopilación de estos resultados llevó a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por su sigla en inglés) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificarlo como agente carcinógeno de tipo I (8).

Esta revisión recopila, expone y analiza los antecedentes que relacionan la presencia del VEB con el desarrollo de linfomas, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer gástrico y cáncer de pulmón; además, informa sobre las técnicas moleculares ideales para identificar el virus en pacientes con cáncer. Se espera despertar en el lector el interés por profundizar en este campo, teniendo en cuenta que las investigaciones son escasas en Ecuador. Por otra parte, debido a que la relación VEB-cáncer es un punto crítico de discusión, el reconocimiento temprano de esta interacción podría mejorar el tratamiento y el pronóstico del paciente con cáncer. De acuerdo a lo antes descrito, el objetivo del presente trabajo es identificar las características clínico-epidemiológicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con infección por VEB (9).

Materiales y métodos

Diseño y alcance del estudio:

Se realizó una investigación de diseño documental de tipo descriptivo y alcance explicativo.

Consulta de base de datos

Para la búsqueda de información se emplearon las bases de datos PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Elsevier y Google Scholar. El estudio incluyó artículos de alta calidad.

Estrategia de búsqueda

Las palabras clave fueron seleccionadas tomando en cuenta los descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH) para una búsqueda más selectiva en base al estudio, además para su indagación se utilizaron operadores Boleanos como AND, OR y NOT. Los

términos empleados para la búsqueda fueron: pacientes pediátricos, virus de Epstein-Bar, mononucleosis infecciosa, entre otras. Para la consulta y lectura de revistas con sustento científico, la búsqueda ha sido realizada según el año de publicación y durante los últimos seis años, es decir, de 2017 a 2022. Los artículos elegidos fueron analizados de manera exhaustiva y selectiva según los criterios de selección.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Para la recolección de información se incluirán las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metaanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la OMS y OPS referentes a la temática de interés.

Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, opiniones, perspectivas, guías, blogs, resúmenes o actas de congresos y simposios. También fueron excluidos los artículos sobre la temática que estaban duplicados y realizados en otras poblaciones diferentes a la seleccionada en este estudio. La adecuación de los artículos seleccionados al tema del estudio, considerando los criterios de inclusión, fue realizada por el autor de forma independiente, con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del estudio.

Consideraciones éticas:

Este trabajo cumplirá con las normas y principios universales de bioética establecidos en las organizaciones internacionales de este campo, es decir evitar involucrarse en proyectos en los cuales la difusión de información pueda ser utilizada con fines deshonestos y garantizar la total transparencia en la investigación

Resultados y discusión

Tabla 1. Síntomas comunes y poco frecuentes de la infección por Epstein-Barr en infantes.

Autor y Año	Año	País	Síntomas
Alonso A y col. (18)	2017	Chile	Inflamación del hígado.
Chabay P y col. (16)	2017	Argentina	Inflamación del hígado y linfomas
González N y col. (12)	2017	México	Fatiga. Fiebre. Inflamación de la garganta.
Baumforth K y col. (3)	2017	España	Inflamación de los ganglios linfáticos del cuello.
Hoyos S y col. (25)	2019	Colombia	Fatiga. Fiebre. Inflamación de la garganta.
Correa L y col. (24)	2019	Colombia	Fatiga. Fiebre. Inflamación de la garganta.
Cemeli C y col. (23)	2019	Argentina	Fatiga. Fiebre. Inflamación de la garganta.
García P y col. (6)	2019	México	Inflamación del hígado.
Barreales M y col., (28)	2020	España	Inflamación de los ganglios linfáticos del cuello y Hepatitis
Montoya A. (49)	2020	España	Fatiga. Fiebre. Inflamación de la garganta.

Tabla 2. Diagnóstico serológico, virológico y complementario de infección por Virus Epstein-Barr

Autor	Año	País	Pruebas	Diagnóstico
Lin M y col. (4)	2017	China	Hemaglutinación	
Leah H, Yoke PA. (10)	2017	China	Hemaglutinación, de aglutinación con látex, inmunoenzimático e inmunocromatográficas	
Mora D y col. (19)	2017	Colombia		Inmunofluorescencia (IFI) y ELISA
Racero I y col. (17)	2017	Chile	Hemaglutinación, de aglutinación con látex, inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas	
Recalde J y col. (26)	2019	Colombia	Inmunofluorescencia (IFI) y ELISA	
Murillo J y col. (20)	2018	Ecuador	Hemaglutinación, de aglutinación con látex, inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas	
Pariante M y col. (21)	2019	Perú	Hemaglutinación, de aglutinación con látex, inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas	
Klaus R y col. (5)	2019	EEUU		Inmunofluorescencia (IFI) y ELISA
Mora D y col. (13)	2020	Colombia	Hemaglutinación, de aglutinación con látex, inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas	
Olascoag A y col. (27)	2020	México		Inmunofluorescencia (IFI) y

ELISA

Tabla 3. Relación de la infección por VEB con la generación de enfermedades neoplásicas en pacientes pediátricos.

Autor	Año	País	Porcentaje positivos VEB	Enfermedades neoplásicas
Cerdán S y col. (50)	2021	Perú	49%	Síndrome de lisis tumoral secundario
Ripeau D y col. (51)	2022	Argentina	30%	Síndrome de lisis tumoral secundario
Rivera D y col. (52)	2018	Chile	85%	Linfoma de Hodgkin
Villegas J y col. (53)	2019	Colombia	100%	Linfoma de Hodgkin
De la Cruz F y col. (54)	2019	Perú	100%	Síndrome hemofagocítico secundario
Moraes M y col. (55)	2019	Brasil	60%	Síndrome hemofagocítico secundario
Caputo G y col. (56)	2022	Argentina	45%	Síndrome de lisis tumoral secundario
Papo T. (57)	2019	Francia	80%	
Macher M y col. (58)	2022	Francia	98%	Linfoma de Hodgkin
Borie R y col. (59)	2019	Francia	78%	Linfoma de Hodgkin

Discusión

El número de niños expuestos, pero no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana aumenta progresivamente gracias a la eficacia de los programas de prevención de la transmisión madre-hijo del VIH.

Sin embargo, los niños HEU están frecuentemente expuestos a numerosos patógenos durante el período perinatal, y el riesgo de morbimortalidad de origen infeccioso está aumentado con respecto a los niños nacidos de madres sanas (49). El inicio de la enfermedad aguda está caracterizado por altas cargas virales en la cavidad oral y en la sangre. El 98% de los casos de la MI está caracterizada por la presencia de fiebre, linfadenopatía y faringitis (18). Las principales manifestaciones referidas por el paciente son la aparición repentina de dolor de garganta y sensación de un cuello hinchado que refleja el agrandamiento de los ganglios linfáticos cervicales. Otra presentación típica es el lento desarrollo de malestar, mialgia y fatiga. Los signos y síntomas más frecuentes son: dolor de garganta (95%), linfadenopatía cervical (80%), fatiga (70%), síntomas de las vías respiratorias superiores (65%), dolor de cabeza (50%), disminución del apetito (50%), fiebre (47%) y mialgia (45%). La mayoría de las alteraciones clínicas duran 10 días o menos, pero la fatiga y la linfadenopatía cervical a menudo persisten durante al menos 3 semanas. Otros hallazgos clínicos, poco comunes, incluyen dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, náuseas, vómitos, petequias palatales, edema periorbitario y de párpado (30).

Las evaluaciones estadísticas incluyeron las tabulaciones descriptivas para caracterizar a los pacientes, la modalidad de tratamiento y respuesta. Las comparaciones de las características clínicas entre los pacientes con VEB (-) vs. VEB (+) fueron realizadas mediante la estadística de prueba exacta de Fisher. El tiempo de sobrevida global fue determinado entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte o fecha del último control. La sobrevida global fue determinada mediante el método de Kaplan- Meier. Las comparaciones de las curvas de sobrevida fueron realizadas mediante test de Logrank. Todas las evaluaciones estadísticas se realizaron a un nivel de significancia del 5%. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 5,9 (IC95%: 5,6, 6,2) años, alcanzando una mediana de sobrevida global fue de 9,8 (IC95%: 6, 13) meses en el total de los casos, 9,4 meses en aquellos con VEB negativo y 11,8 meses en VEB positivo.

El patrón de reconocimiento del VEB en enfermedades linfoproliferativas está definido por los genes que se expresan o permanecen latentes; así, en la latencia tipo I se expresan predominantemente EBNA-1, EBER y BARF, como en el LB; la latencia tipo II se presenta cuando el VEB infecta linfocitos B primarios y se expresan principalmente EBNA-1, LMP-1, -2A y 2B,

por ejemplo en el linfoma de Hodgkin y el linfoma de células T/NK; y la latencia tipo III se presenta cuando se expresan todos los genes latentes (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C,-LP; LMP-1, -2A, -2B; EBER-1, -2, y BART), este patrón se encuentra normalmente en enfermedades linfoproliferativas postrasplante asociadas a VEB, linfomas asociados con el SIDA y líneas celulares linfoblastoides. La hepatitis ocurre en el 75% de los pacientes, pero generalmente es subclínica (elevación de los niveles de alanina aminotransferasa sin ictericia o dolor abdominal). Por lo general, no se observa erupción, excepto en pacientes que reciben derivados de penicilina, en cuyo caso es el resultado de hipersensibilidad transitoria a la penicilina (28).

El periodo prodrómico está caracterizado por fiebre que persiste durante 10 a 14 días. La faringitis se caracteriza por dolor en la orofaringe, enrojecimiento y crecimiento de tejido adenoideo. Puede formarse una membrana blanquecina que sangra al desprenderse, puede ser exudativa y se acompaña de crecimiento amigdalino. En un estudio se describe que sólo el 55.2% de los casos presentaron faringitis y que el grupo más afectado son los niños en edad preescolar, con una edad promedio de 5.2 años. En el estudio, se encontró fiebre en el 70.7% de los pacientes con MI, la faringitis se observó solo en la mitad de los pacientes (55.2%) y en el caso de la linfadenopatía, se encontró que el 89.5% de los casos tenían esta manifestación (16). Dada la posible confusión de este cuadro, desde el punto de vista clínico, con enfermedades hematológicas, es esencial utilizar para su diagnóstico una prueba diagnóstica que tenga, a la vez, una alta sensibilidad y especificidad. Un falso negativo podría inducir a iniciar tratamientos erróneos o, al menos, a prolongar la angustia del enfermo de forma innecesaria. Por otra parte, un falso positivo puede retardar el tratamiento de la enfermedad tumoral por un tiempo inaceptable. Es, por tanto, muy importante disponer de técnicas rápidas, fiables y de realización prácticamente individualizada. Por razones obvias, el diagnóstico serológico deberá hacerse, en la mayor parte de ocasiones, sobre una única muestra de la fase aguda (5).

El diagnóstico serológico de la mononucleosis infecciosa por el VEB puede realizarse mediante la detección de AH, o empleando pruebas serológicas específicas que detectan la presencia de anticuerpos producidos frente a los antígenos del VEB. La aparición precoz de los AH y de VCA-IgM, junto con el perfil específico de otros tipos de marcadores serológicos en los enfermos con este síndrome, permite el diagnóstico en una única muestra de suero coincidiendo con la aparición de los síntomas (10). Para la detección de los AH se han empleado técnicas de hemaglutinación, de aglutinación con látex e inmunocromatográficas. Algunas de estas pruebas son muy populares

por la facilidad y rapidez de realización, su bajo coste y por medir anticuerpos de una forma eficiente en el subgrupo de edad en donde encontramos la mayor parte de los casos clínicos. No obstante, la existencia de una gran cantidad de sistemas comerciales con diferente diseño y resultados complica su utilización en la práctica. Como regla general, cuando se utilizan técnicas de hemaglutinación, se deben elegir pruebas que empleen hematíes de caballo y absorción con células de riñón de cobaya para retirar los anticuerpos del tipo Forssman (anticuerpos naturales) (19).

Los AH aparecen en el 90-96% de los enfermos adultos con el síndrome de mononucleosis infecciosa por el VEB. En estas condiciones, la detección de estos anticuerpos (por ejemplo, mediante la técnica clásica de Paul-Bunnell-Davidsohn), constituye la prueba fundamental para el diagnóstico. Sin embargo, es bien conocido que hasta un 50% de los niños menores de 5 años no desarrolla AH, pero el hecho de que este cuadro no sea muy frecuente en este segmento de población mantiene la validez general de la detección de esos anticuerpos. Es necesario resaltar, además, que los AH no aparecen en las infecciones por otros herpesvirus, por lo que, en ocasiones, ayudan a diferenciar cuadros de mononucleosis originados por el CMV de los causados por el VEB (13). La determinación de los AH puede hacerse también con antígenos de hematíes altamente purificados, mediante pruebas de látex o inmunocromatográficas, sin necesidad de absorción previa, mejorando así la especificidad. Con frecuencia, ante una posible mononucleosis, es necesario disponer de los resultados rápidamente y es aquí donde radica la mayor utilidad de las pruebas de AH. El laboratorio deberá escoger, de entre las pruebas disponibles, aquéllas que sean las más específicas, aunque sea a costa de una pérdida de sensibilidad. En estas condiciones, un resultado positivo junto con un cuadro clínico compatible, puede permitirnos dar una información preliminar útil (20).

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa mediante técnicas de detección de anticuerpos producidos frente a los antígenos específicos del VEB, se basa habitualmente en la detección de los anticuerpos VCA-IgM. Un inconveniente de esta determinación es que puede ser positiva en los enfermos con infección por el CMV, debido a un estímulo policlonal. Inversamente, también se ha observado que hasta en un 30% de los casos de mononucleosis atribuibles al VEB pueden detectarse anticuerpos IgM específicos frente al CMV. Sin embargo, un título alto de los anticuerpos VCA-IgG, junto con la positividad de los anticuerpos anti-EA y la ausencia (o títulos

bajos) de los anticuerpos anti-EBNA, puede ser igualmente indicativo de una infección aguda por el VEB (27). Para la detección de antígenos específicos frente a VEB se utilizan, habitualmente, técnicas de inmunofluorescencia (IFI) y ELISA. La determinación de VCA-IgM debe realizarse tras separar la fracción de las inmunoglobulinas IgM del suero mediante cromatografía o una vez tratadas las muestras con un antisuero anti-IgG humana que elimine este tipo de inmunoglobulinas. De otra forma, conduciría a una falta de sensibilidad de la prueba, por competencia con las IgG específicas, así como de especificidad, por la presencia del factor reumatoideo. Las técnicas de IFI son más específicas, pero son más laboriosas, difíciles de interpretar y requieren personal bien entrenado, por lo que sería deseable la utilización de pruebas de más fácil ejecución y más objetivas, como las de ELISA, aunque, en la actualidad, la mayoría de los laboratorios siguen empleando aquéllas. La IFI está especialmente indicada para la confirmación de los resultados dudosos por ELISA, como técnica de la investigación y como método de referencia para la evaluación de otros (17).

Se pueden encontrar técnicas de ELISA, para medir anticuerpos a VCA, con antígenos crudos, gp125 purificada o con proteínas recombinantes (p18) con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 54 y el 100%. En general, puede alcanzarse una mayor sensibilidad en las pruebas que emplean antígenos no purificados, pero a costa de una menor especificidad. Para la detección de anticuerpos contra el complejo EBNA, se pueden utilizar técnicas de inmunofluorescencia anticomplementaria o de ELISA, empleando antígenos recombinantes, con una sensibilidad entre el 86% y el 100%, y una especificidad que oscila entre el 79% y el 100%. Existen igualmente pruebas de ELISA para la detección de anticuerpos anti-EA también con antígenos recombinantes: la sensibilidad y especificidad son del 92% y 94%, respectivamente. Se han realizado estudios que determinan la avidez de los anticuerpos IgG frente al VCA y el EA, mediante técnica de IFI, con buenos resultados. Estas técnicas tendrían un papel relevante en las infecciones agudas que cursan con ausencia o bajos niveles de IgM anti-VCA. También en la fase de convalecencia en la que persisten o se reactivan los anticuerpos VCA-IgM, o en ausencia de anti-EBNA debido a una inmunodepresión (26).

Conclusiones

Se determinó que los síntomas más comunes en pacientes pediátricos con infección por Virus Epstein-Barr son: Fiebre, fatiga, inflamación a la garganta e inflamación de los ganglios linfáticos, y entre los poco comunes están: inflamación del hígado y hepatitis.

Se identificó que los estudios más utilizados a nivel de serología, para la detección del Virus Epstein-Barr son: Inmunofluorescencia (IFI) y el test ELISA. Así mismo identificamos que, tanto la hemaglutinación, la aglutinación con látex junto con pruebas de detección inmunoenzimáticas e inmunocromatográficas son empleadas para facilitar la detección del Virus Epstein-Barr.

Se analizó la presencia de enfermedades neoplásicas asociadas a la infección por Virus Epstein-Barr tales como: Síndrome de lisis tumoral secundario, Linfoma de Hodgkin y Síndrome hemofagocítico secundario.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes. Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que hacen la Universidad Estatal del Sur de Manabí, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar todo el proceso de estudio en esta magna institución.

Referencias

1. Dunmire SK VPBJ. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol.* 2018; 102:84-92.
2. Trastoy-Pena R et al. Primoinfección por el virus Epstein-Barr entre los años 2006 a 2015 en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Relación con edad y sexo. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30(6):468-447.
3. Baumforth K y col. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. *J Clin Pathol.* 2017; 52(2):307-322.
4. Lin M y col. Therapeutic vaccine targeting Epstein-Barr virus latent protein, LMP1, suppresses LMP1-expressing tumor growth and metastasis in vivo. *Cancer BMC.* 2017; 2(1):17-18.
5. Klaus R y col. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS ONE.* 2019; 14(12):22-55.
6. García P y col. Epstein-Barr virus primary infection in healthy children. *Anales de Pediatría.* 2019; 90(6): 376-385.

7. Clarkson E, Mashkoor F, Abdulateef S. Oral Viral Infections. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(2): 351–363.
8. Tonoyan L, Vincent-Bugnas S, Olivieri, CV, Doglio A.. New Viral Facets in Oral Diseases: The EBV Paradox. *Int J Mol Cell Med.* 2019; 20(23):58-61.
9. Singh V, Lehl GK, Talwar M, Luthra A. The novel coronavirus and challenges for general and paediatric dentists. *Ann Occup Environ Med.* 2020; 55(6): 33-44.
10. Leah H, Yoke PA. A tale of two mononucleosis syndromes: cytomegalovirus and Epstein-Barr virus for the primary care provider. *Physician Assist Clin.* 2017; 2(2): 287-296.
11. Cohen J. Capítulo 189: Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa. *Access Medicina.* 2021.
12. González SN y col. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes [Internet].* 2017;; p. 5(1):361.
13. Moreno M. Características sociodemográficas, clínicas y desenlace de pacientes pediátricos con infección por Virus del Epstein Barr. *Universidad del Rosario.* 2020.
14. Song CG HJLYXYWYBXyc. Linfoma difuso de células B grandes positivo para el virus de Epstein-Barr en ancianos: un análisis de casos y controles combinados. *Más uno.* 2019;; p. 10 (7).
15. Organización Mundial de la Salud AIplIdC. Las monografías, virus de Epstein-Barr.. Monografías de la IARC sobre la evaluación de los riesgos cancerígenos para los seres humanos.. 2021;; p. 47-373.
16. Chabay P y col. Epidemiology of Epstein-Barr virus-associated pediatric lymphomas from Argentina. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet].* 2017 Feb [citado 2022 Mayo 04]; 73(1): 47-54.(Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_a).
17. Racero I y col. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2017;; p. 11(50), 2954-2964.
18. Alonso A y col. Infección por virus Epstein-Barr y esclerosis múltiple. *Neurología (Barc., Ed. impr.).* 2017;; p. 249-255.
19. Mora D y col. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia [Internet].* 2017; 30(2):131-145.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180550477003>).

20. MurilloJ y col. Detección del Virus de Epstein-Barr en linfoma mediante qPCR. Revista Ciencia Unemi [Internet]. 2018; 11(26):126-133.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=582661257011>).
21. Pariente M y col. Distribución por edades de los patrones serológicos de la infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de los resultados de un laboratorio de diagnóstico. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2019;; p. 25 (2), 108-110.
22. Vara Morate FSGM, GLF&VAM. Síndrome de Alicia en el país de las maravillas e infección por el virus de Epstein-Barr. Atención Primaria Pediátrica. 2019;; p. 21 (82), e67-e70.
23. Cemeli C y col. Acrodermatitis papulosa infantil tras infección por virus de Epstein-Barr. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2019; XXI(81):e7-e9.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/art>).
24. Correa L y col. Enfoque del paciente con adenopatías generalizadas. Importancia de la estrategia didáctica del estudio de casos clínicos: a propósito de un paciente con linfoma de Hodgkin asociado a una infección por el virus de Epstein-Barr. Iatreia [Internet]. 2019; 32(4):328-337.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180562737009>).
25. Hoyos S y col. Epstein-Barr virus infection as a predisposing factor for multiple sclerosis. An update from molecular biology, immunology and epidemiology. Revista de la Facultad de Medicina [Internet]. 2019; 67(3):493-501.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576366816016>).
26. Recalde J y col. RETINAL VASCULITIS ASSOCIATED WITH EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN A YOUNG IMMUNOCOMPETENT PATIENT. FIRST COLOMBIAN CASE REPORT. Case reports [Internet]. 2019; 5(2):139-146.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560962360008>).
27. Olascoag A y col. Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma de Hodgkin e infección por virus Epstein-Barr. Reporte de caso. Revista Alergia México [Internet]. 2020; 67(2):183-188.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486768234009>).
28. Barreales M y col. Infección por el virus de Epstein-Barr y hepatitis colestásica aguda. En Annals of Internal Medicine Arán Ediciones, SL. 2020;; p. Vol. 23, No. 10, pp. 483-486.
29. Castillo, Andrés, Arturo-Terranova, Daniela, Giraldo-Ocampo, Sebastián. Caracterización molecular de las variantes del virus de Epstein-Barr detectadas en la cavidad oral de

- adolescentes de Cali, Colombia. *Biomédica* [Internet].. 2020; 40(1):76-88. (Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84364335010>).
30. Balfour, Henry H. The burden of Epstein-Barr virus infections in children.. *Jornal de Pediatria* [Internet].. 2022; 98(2):115-116. (Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=399770703002>).
31. Vollmer L. Ecografía torácica de las infecciones víricasThoracic ultrasound in viral infections. *Radiología*. 2021; 63(1)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833821000254>).
32. Gallego O y col. Hematología pediátrica y control de trastornos más frecuentes: revisión sistemática. *Dominio de las ciencias*. 2022; 8(3)(<https://www.dominiodelasciencias.com/index.php/es/article/view/3111>).
33. Grez C y col. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PEDIATRÍA, UNA REVISIÓN. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019; 30(5)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401930077X>).
34. Ramos A y col. Prevalent dental manifestations in serumpositive for HIV: literature review. *RDS*. 2022; 21(<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35981>).
35. Allyson J y col. Oral manifestations in patients with HIV/AIDS: a literature review. *RDS*. 2022; 21(<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30859>).
36. Zungri C y col. Manifestaciones orales y epidemiología de enfermedades de transmisión sexual prevalentes. *Revision narrativa. RCOE*. 2021; <https://rcoe.es/articulo/132/manifestaciones-orales-y-epidemiologa-de-enfermedades-de-transmisisin-sexual-prevalentes-revision-narrativa>.
37. Argoty G y col. Encefalitis anti-receptor NMDA: un diagnóstico a considerar. *Revista Médica de Risaralda*. 2022; 28(1)(http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672022000100114).
38. Sanchez N y col. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *Anales de Pediatría*. 2021; 94(4)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320302630>).
39. Vega M y col. Parálisis de Ramsay Hunt: Revisión Bibliográfica. *Revista Acta Académica*. 2019; 65(<http://revista.uaca.ac.cr/index.php/actas/article/view/167>).

40. Renard D y col. Linfoma de Hodgkin en niños y adolescentes☆. EMC - Pediatría. 2022; 57(2)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1245178922464997>).
41. Ulloa L. Infecciones virales en el sistema nervioso central: actualización en la inmunología anti-viral en el sistema nervioso central y evasión inmune viral. Kerwa. 2022;(https://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/88053).
42. Hincapié P y col. Reacciones adversas a betalactámicos: una revisión de tema. Medicina U.P.B. 2021; 40(1)(<https://www.redalyc.org/journal/1590/159066047016/159066047016.pdf>).
43. Guillevin L. Periarteritis nudosa. EMC - Tratado de Medicina. 2022; 26(2)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541022464555>).
44. Fillippo F y col. Miocarditis aguda del niño. EMC - Pediatría. 2022; 57(2)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S124517892246495X>).
45. Complicaciones ORL severas por mononucleosis infecciosa en adolescentes sanos: 2 casos clínicos y revisión de la literatura. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2022; <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162022000300360>.
46. Hernando y col. ENT severe complications of infectious mononucleosis in healthy adolescents: Report of two cases and literature review. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2022; 82(3)(https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162022000300360&script=sci_arttext).
47. Medina-Ortega Ángela Patricia LVDMMSLMODLDCRA. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. Iatria. 2018.
48. Hirsch Adler A. Valores de la ética de la investigación en opinión de académicos de posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México. Revista de la educación superior. 2019; 48(192): 49-66.
49. Montoya A. Factores clínicos y biológicos. UAM. 2020;(https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/694963/montoya_ferrer_ana.pdf?sequence=1).
50. Cerdán S y col. Fiebre de origen desconocido en niños: experiencia de 5 años en un hospital pediátrico de Perú. Rev. mex. pediatr. 2021; 88(5)(https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-00522021000500179).

51. Ripeau D y col. Síndrome de lisis tumoral secundario a la administración de. Arch Argent Pediatr. 2022; 120(19); e49-e5(https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_pcc_ripeau_4-1pdf_1638387925.pdf).
52. Rivera D y col. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Revista chilena de infectología. 2018; 35(1)(https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182018000100062&script=sci_arttext&tlng=pt).
53. Villegas J y col. Enfoque del paciente con adenopatías generalizadas. Importancia de la estrategia didáctica del estudio de casos clínicos: a propósito de un paciente con linfoma de Hodgkin asociado a una infección por el virus de Epstein-Barr. Universidad de Antioquia. 2019; <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/25877>.
54. De la Cruz F y col. Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein Barr. Reporte de caso. Acta Médica Peruana. 2019; 36(3)(http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172019000300008).
55. Moraes M y col. Infecções oportunistas em pediatria: quando suspeitar e como abordar. J. Pediatr. 2020; 96(1)(<https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.09.008>).
56. Caputo G. Epidemiología y frecuencia de enfermedades de transmisión sexual y su repercusión en la mucosa bucal. Una revisión narrativa.. Rev. Asoc. Odontol.. 2022; 110(1)(<http://dx.doi.org/10.52979/raoa.1196>).
57. Papo T. Síndromes hemofagocíticos, síndrome de activación macrófaga. Hematología. 2019; 23(2)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541019419867>).
58. Macher M y col. Trasplante renal pediátrico. EMC Pediatría. 2022; 57(1)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178922461051>).
59. Borie R y col. Enfermedades linfoproliferativas pulmonares. Tratado de medicina. 2019; 23(3)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541019427335>).
60. Valero I y col. Hepatitis aguda grave por coinfección por virus Epstein-Barr y citomegalovirus - Reporte de caso y revisión de la literatura. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2020; 20(1)(http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312020000100158&script=sci_arttext).

61. González Y y col. Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección crónica activa por virus de Epstein-Barr en un hospital pediátrico en México: series de casos y revisión de la literatura. Rev. pediatr. electrón. 2020; 17(4): 24-28(<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1369249>).
62. Bermeo C y col. Linfocitosis hemofagocítica secundaria asociada a microorganismos patógenos en pediatría, fisiopatología y diagnóstico: Revisión de tema.. Revista Saltem Scientia Spiritus. 2020; 8(24)(<https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/saltemscientiaspiritus/article/view/633>).
63. SEVERE ACUTE HEPATITIS BY COINFECTION BY EPSTEIN-BARR VIRUSES AND CITOMEGALOVIRUS-CASE REPORTED AND REVIEW OF LITERATURE. Rev. Fac. Med. Hum. 2020; 20(1):158-161(<file:///C:/Users/HP/Downloads/PDF%20en%20Ingl%C3%A9s.pdf>).
64. M. Pariente JBSLMDC. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).